# Über die Synthese und einige physikalisch-chemische Eigenschaften von pharmakologisch wirksamen basischen Ätherestern.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Kennziffer D 30

vorgelegt von
Gerhard Helmstaedter

Frankfurt am Main
1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bei der pharmakologischen Untersuchung von Aminoäthern der p-Oxybenzoesäureester wurden neben dem zu erwartenden lokalanästhetischen Effekt auch spasmolytische Eigenschaften festgestellt. Zu näherem Studium dieser beiden im Molekül verankerten Wirkungskomponenten wurden nach bestimmten Gesichtspunkten abgewandelte Verbindungsreihen synthetisiert. Durch Vergleich der chemischen Konstitution und einiger für die pharmakologische Wirkung u.U. wichtiger physikalisch-chemischer Eigenschaften wurde versucht, einen tieferen Einblick in den Wirkungsmechanismus zu gewinnen. Aus technischen Gründen war bisher leider nur die Überprüfung der oberflächenanästhetischen Eigenschaften möglich.

Bei den hergestellten Verbindungen liegt der Stickstoff im Gegensatz zum Ausgangsmodell ausnahmslos ringförmig vor und zwar in Form des Piperidin-, 2,Methylpiperidin-, Morpholin- und Pyrrolidinrestes. Hergestellt wurden homologe Ester der p- und m-Piperidinoäthoxybenzoesäure (Reihe A), ferner durch den stickstoffhaltigen Ring und Kettenlänge variierte Äther des p-Oxybenzoesäurebutylesters (Reihe B) und in 3-Stellung kernalkylierte Derivate des p-Piperidinoäthoxybenzoesäurebutylesters (Reihe C).

Diese Verbindungen konnten durch Kondensation von Oxybenzoesäureestern mit ringförmigen Aminoalkylchloriden in guter Ausbeute gewonnen werden, wobei sich methodische Verbesserungen erreichen ließen. Auch durch Umsetzung von Piperidinoalkoxybenzoylchloriden mit den entsprechenden Alkoholen ist ein Weg zu den gewünschten Produkten gegeben. Die Synthesen der Zwischenprodukte waren z.T. recht schwierig, doch konnten durch vergleichende Untersuchungen einiger Arbeitswege optimale Versuchsbedingungen geschaffen werden.

Eine orientierende Untersuchung der oberflächenanästhetischen Wirkung ergab eindeutige

Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkungsdauer. Das Optimum der Wirkung liegt bei den Butylestern der Piperidinoäthoxybenzoesäuren,wobei der einzige m-Äther (m-Piperidinoäthoxybenzoesäurebutylester) bei weitem am stärksten war. Eine Veränderung dieser optimalen Molekülgröße durch Kettenverlängerung oder Kernalkylierung hatte eine Verringerung der Wirkung zur Folge. Diese trat auch bei Ersatz der Piperidinogruppe durch andere N-haltige Ringsysteme ein.

Um die pharmakologische Wirksamkeit auch mit einigen physikalisch-chemischen Eigenschaften, die für die Wirkungsauslösung in Frage kommen können,in Beziehung zu setzen,wurden die Verseifungsgeschwindigkeit,die Lipoidlöslichkeit und die Oberflächenaktivität der Verbindungen ermittelt. Die Verseifungsgeschwindigkeit und damit die unterschiedliche Stabilität hat bei diesen Verbindungen keinen Einfluß auf die Wirkungsdauer. Besonders bemerkenswert ist die geringe Stabilität des stark wirksamen m-Äthers. Ein Anstieg der Molekülgröße ist in der Regel mit einer Zunahme der Lipoidlöslichkeit und der Oberflächenaktivität verbunden,wobei nach Überschreitung einer bestimmten Molekülgröße ein Wirkungsabfall eintritt. Zwischen diesen Konstanten besteht ein gewisser Parallelismus. Beachtlich ist der Einfluß des aminischen Restes auf die Lipoidlöslichkeit. Diese steigt vom Pyrrolidinoderivat über Piperidino-, 2,Methylpiperidino- zu den Morpholinderivaten rasch an. Für die relative Lipoidlöslichkeit scheint ein Wirkungsoptimum zwischen 1000 und 1200 zu liegen.

Die Ergebnisse weisen darauf hin,daß nur in Grenzfällen die oberflächenanästhetische Wirkung zu einer einzelnen physikalisch-chemischen Eigenschaft in Beziehung gesetzt werden kann. Es ist vielmehr eine Abstimmung einer Reihe von Eigenschaften nötig,um den komplexen Vorgang dieser pharmakologischen Wirkung zu erklären.

## Lebenslauf.

Am 27.Juni 1927 wurde ich, Gerhard Helmstaedter, als Sohn des Stadtamtmanns Heinrich Helmstaedter und seiner Ehefrau Friedel geb. Mildner zu Offenbach am Main geboren.
Nach vierjährigem Besuch der Grundschule trat ich in die Oberschule in Offenbach am Main ein und legte an der gleichen Schule am 18.Juli 1947 die Reifeprüfung ab.
Meine Praktikantenzeit absolvierte ich in der Apotheke am Kursaal, Bad Ems, bei Herrn Pharmazierat Hans Dadder und in der Schwanen-Apotheke, Offenbach am Main, bei Herrn Apotheker Dr. Abbo Kruse. Das pharmazeutische Vorexamen vom 18.März 1948 berechtigte mich zum Studium der Pharmazie. Zunächst studierte ich sechs Semester an der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main und erhielt nach dem am 25.September 1951 bestandenen pharmazeutischen Staatsexamen am 12.Oktober 1951 die Approbation als Apotheker.
Seit November 1951 setzte ich meine naturwissenschaftlichen Studien fort und fertigte im Pharmazeutischen Institut unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Carl Rohmann meine Dissertation an.

Meinen akademischen Lehrern, besonders Herrn Professor Dr. C. Rohmann, dem Anreger dieser Arbeit, spreche ich an dieser Stelle meinen tiefsten Dank aus.

1.Referent: Professor Dr.C.Rohmann

2.Referent: Professor Dr.med.W.Laubender

Tag der mündlichen Prüfung: 19.Juli 1954

54/19 X 1